

# Osteoporóza počas gravidity

## Pregnancy associated osteoporosis

Ivana Ságová<sup>1,2</sup>, Marián Mokáň<sup>2</sup>, Anton Vaňuga<sup>1,3</sup>, Ingrid Tonhajzerová<sup>4</sup>, Marianna Rončáková<sup>1</sup>, Peter Vaňuga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologické oddelenie NEDÚ n. o., Ľubochňa

<sup>2</sup>I. interná klinika JLF UK a UN Martin

<sup>3</sup>Alpha Medical, s.r.o.

<sup>4</sup>Ústav fyziológie JLF UK v Martine

✉ **MUDr. Ivana Ságová PhD., MPH** | ivana.sagova1@gmail.com | www.nedu.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 31. 1. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 25. 2. 2023

### Abstrakt

Osteoporóza asociovaná s graviditou je veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré je charakterizované výskytom fraktúr počas gravidity alebo šestonedelia. Napriek jej relatívnej vzácnosti sa jedná o nebezpečný stav, ktorý sa klinicky prejavuje lumbalgiami, stratou výšky a môže viesť k trvalej invalidite. Presná etiológia a patogenéza osteoporózy počas gravidity nie je doposiaľ známa. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu tohto typu osteoporózy. V našom prehľadovom článku uvádzame súčasné poznatky týkajúce sa kostného metabolizmu počas gravidity, klinickej manifestácie, rizikových faktorov, lokalizácie fraktúr, možností diagnostiky a liečby osteoporózy asociovej s graviditou na základe doterajších dát.

**Kľúčové slová:** gravidita – osteoporóza – terapia – zlomeniny

### Abstract

Pregnancy associated osteoporosis is a very rare disease characterized by the occurrence of fractures during pregnancy or the puerperium. Despite its relative rarity, it is a dangerous condition that is clinically manifested by back pain, loss of height and it can lead to permanent disability. The exact etiology and pathogenesis of osteoporosis during pregnancy are still uncertain. There are currently no guidelines for the diagnosis and treatment of this type of osteoporosis. In our review article, we present current knowledge regarding bone metabolism during pregnancy, clinical manifestation, risk factors, location of fractures, possibilities of diagnosis and treatment of pregnancy-associated osteoporosis based on current data.

**Key words:** fractures – osteoporosis – pregnancy – therapy

### Úvod

Osteoporóza asociovaná s graviditou (PAO – Pregnancy Associated Osteoporosis) je zriedkavým typom osteoporózy, s výskytom najmä v 3. trimestri gravidity a v období včasnej laktácie [1–3]. Epidemiologické údaje PAO sú obmedzené, s odhadovanou prevalenciou 4–8 pacientiek na milión obyvateľov [4]. Predpokladá sa, že počet ne-diagnostikovaných pacientiek je omnoho väčší. PAO sa vyskytuje najmä v oblasti tel stavcov chrčtice a v bedre [5,6,7]. Jej najčastejším klinickým symptómom je lum-

bo-pelvická bolesť s prevalenciou 58–65 % [8]. Prvým príznakom môže byť aj fraktúra stavcov, alebo zvýraznenie kyfózy [8,9]. Patogenéza a etiológia PAO je stále nejasná. Potencionálnymi rizikovými faktormi môžu byť anamnéza predchádzajúcej fraktúry, užívanie liekov ovplyvňujúcich kostný metabolizmus, fajčenie a rodinná anamnéza osteoporózy [10,11]. Keďže pacientky s PAO sú mladé, premenopauzálné, ich hodnoty bazálnej kostnej minerálnej denzity (BMD – Bone Mineral Density) vo všeobecnosti chýbajú a nie je možné rozlíšiť, či PAO

vznikla na podklade osteopénie alebo osteoporózy. Podozrenie na PAO by malo byť u tehotných alebo dojčiacich žien so silnou, pretrvávajúcou bolesťou chrbta. V podozrivom prípade, po vylúčení príčin sekundárnej osteoporózy je PAO diagnostikovaná zobrazením kompresných zlomenín pomocou magnetickej rezonancie (MRI) a meraním BMD s dvojenenergetickou röntgenovou absorpciometriou (DXA) [12]. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu PAO a žiadny z špecifických liekov na liečbu osteoporózy nie je schválený pre túto indikáciu.

## Kostný metabolizmus v priebehu tehotenstva

Hlavným cieľom navýšenia príjmu vápnika (Ca) počas gravidity je zabezpečenie optimálneho transplacentárneho transportu cca 30 g Ca potrebného pre adekvátnu mineralizáciu kostry plodu. Takmer 80 % z tohto množstva prijatého Ca sa transplacentárne prenesie (110–120 mg/kg/deň) v priebehu 3. trimestra gravidity [12]. Plod má stav pretrvávajúcej hyperkalcémie, pri ktorom transplacentárna kalciová pumpa udržiava gradient bez ohľadu na stav kalcémie u matky. Z uvedeného vyplýva, že nedostatok vápnika u matky môže mať za následok odvápnenie skeletu, a to najmä počas 3. trimestra gravidity, kedy dochádza k významnému vzostupu transplacentárneho prenosu Ca. Fyziologická adaptácia matky v metabolizme Ca počas gravidity je výsledkom pôsobenia rôznych regulačných mechanizmov. Vo väčšine z nich spolupracuje plod ako aj placenta. Moderné analytické metódy ako aj zvieracie modely poskytli určitý pokrok vo výskume v tejto oblasti, aj keď ešte stále zostalo veľa neobjasneného. U matky dochádza v priebehu gravidity k zvýšeniu vstrebávania Ca, pričom úloha vitamínu D zostáva stále nejasná. Ďalší prísun Ca u matky je spôsobený produkciou parathormónu podobného peptidu (PTHrP) u matky ako aj lokálnymi kostnými zmenami u matky, na ktorých sa podieľa aktivita receptora aktivátora nukleárneho faktora kappa B ligandu/osteoprotegerínu (RANKL/OPG) a s osteocytov [13]. Odtok Ca je čiastočne kompenzovaný zvýšeným anabolickým procesom, na ktorom sa podieľa inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF1) stimulovaný placentárnym rastovým hormónom (RH). Ďalšími potenciálnymi faktormi sú prolaktín (PRL) a estrogény.

## Vitamín D

V priebehu gravidity dochádza k vzostupu plazmatických koncentrácií kalcitriolu (1,25-dihydroxy vitamínu D<sub>3</sub>). K vzostupu dochádza postupne so začiatkom v 1. trimestri gravidity s pokračujúcim vzostupom v priebehu ďalších trimestrov gravidity, kedy dosahuje niekoľkonásobné zvýšenie koncentrácií ako pred tehotenstvom

[14]. Obličky matky, plodu a možno aj placenta zabezpečujú potrebnú aktivitu 1 $\alpha$ -hydroxylázy [14]. Zmeny v koncentráciách vitamínu D sú súbežné so zvýšením črevnej absorpcie Ca.

## Parathormón a PTHrP

V minulosti sa spájala zvýšená črevná absorpcia Ca v priebehu gravidity s možným účinkom parathormónu (PTH). Hypokalcémia u tehotných prispievala k myšlienke, že hyperparatyreóza je mechanizmom zodpovedným za zásobovanie skeletu plodu vápnikom od matky. Dnes je však známe, že hypokalcémia u gravidných vzniká v dôsledku fyziologickej hypoalbuminémie pri nezmenených sérových koncentráciách voľného vápnika [12]. Bolo preukázané, že koncentrácie PTH v priebehu tehotenstva mierne klesajú s ich normalizáciou ku koncu gravidity [15].

PTHrP predstavuje ďalší potencionálne dôležitý faktor vzhľadom na jeho úlohu pri odbúravaní Ca z kostí matky v období laktácie [15]. K jeho tvorbe dochádza v prsníku, decidue, placenty, amnionu, pupočnej šnúre ako aj v prišitých telieskach plodu [12]. V klinických štúdiách bol preukázaný vzostup sérových koncentrácií PTHrP ku koncu gravidity [12,15].

Fetálny PTH a PTHrP majú nepriamy účinok prostredníctvom podpory kalciového gradientu, ktorý vytvára hyperkalcémiu u plodu.

## IGF1 a placentárny rastový hormón

Tehotenstvo zahŕňa aj zmeny v sérových hodnotách IGF1. V priebehu 1. a 2. trimestra gravidity sú oscilácie koncentrácií IGF1 malé. K jeho vzostupu dochádza v období 3. trimestra s poklesom po pôrode [16,17]. Zdá sa, že tieto zmeny sú ovplyvnené produkciou placentárneho rastového hormónu (PRH), ktorý v druhej polovici gravidity postupne preberá kontrolu nad syntézou IGF1 [17]. PRH sa produkuje od 6. týždňa tehotenstva v syncytiotrofoblaste a v priebehu gravidity postupne nahrádza hypofyzárny RH [17,18]. PRH sa nachádza iba v krvi matky a má ovplyvňovať dostupnosť živín pre placentu. Prospektívna klinická štúdia zistila významné spojenie medzi PRH a rastom plodu počas fyziologického tehotenstva [19].

## RANKL a OPG

RANKL/OPG – oba tieto proteíny majú okrem iných účinkov na orgány aj silný regulačný účinok na kostný metabolizmus [20,21]. RANKL sa viaže na membránové RANK receptory a uvádza do pohybu sériu post-receptorov udalostí vedúcich k aktivácii, migrácii a konečnej diferenciácii zreých osteoklastov – buniek resorbujúcich kosť [22]. Väzba OPG na RANKL zabraňuje interakcii medzi RANKL a RANK, a tým obmedzuje osteoklasto-

genézu [23]. Štúdie skúmali zmeny v RANKL a OPG počas tehotenstva. Osobitná pozornosť bola venovaná OPG, ktorého hladiny sú počas tehotenstva stabilné a stúpajú len v období pôrodu, keď sa zdvojnásobia paralelne s paradoxným zvýšením kostnej resorpcie [24,25]. Rýchly pokles OPG po pôrode naznačuje jeho placentárny pôvod, ktorý bol potvrdený nálezom vysokej koncentrácie OPG v membráne placenty [26]. Sérové koncentrácie RANKL boli podľa výsledkov štúdií paralelné, t. j. súbežné s koncentraciami OPG [27,28]. Avšak tieto údaje vyžadujú opatrnú interpretáciu kvôli metodologickým problémom so súčasnými testami na meranie sérových koncentrácií RANKL. Väčšina komerčných súprav meria voľný RANKL, čo je 1/1 000 celkového RANKL v sére [29]. Tieto obmedzenia sú tiež prítomné a môžu sa ešte zvýšiť pri použití pomeru RANKL/OPG v štúdiách.

### Sklerostín a fibroblastový rastový faktor 23

Sklerostín je proteín odvodený od osteocytov s významnou schopnosťou inhibovať Wnt-sigálnu dráhu, čím pôsobí ako silný promótor tvorby kostí. Nedávne štúdie ukázali, že inhibícia sklerostínu s konkrétnymi monoklonálnymi protilátkami má pozoruhodný účinok z hľadiska nárastu kostnej hmoty u osteopenických žien [30]. Fibroblastový rastový faktor 23 (FGF23), ktorý je exprimovaný hlavne v osteoblastoch a osteocytoch, je ďalším silným modulátorom kostného metabolizmu kvôli jeho regulačnému potenciálu na koncentrácie fosfátu a 1,25-dihydroxy vitamínu D<sub>3</sub> [31]. O možnom vplyve Wnt-dráhy na vývoj kostry plodu je stále málo informácií. Nedávna škandinávská štúdia zistila, že cirkulujúce hladiny sklerostínu boli nižšie u matky v 30.-32. týždni tehotenstva ako v pupočnej šnúre pri pôrode [32]. Zaujímavým zistením bolo, že hodnoty sklerostínu z pupočníka a nie materského sklerostínu, korelovali s celkovým obsahom kostných minerálov v tele novorodencov meraných pomocou DXA [32]. Sklerostín pôsobí proti anabolickým účinkom dráhy Wnt, čo by sa malo premietnuť potencionálne do menej účinnej tvorby kostí. Vysvetlením môže byť možnosť, že sklerostín môže byť reaktívny v kontexte vysokého kostného anabolického prostredia, aké sa nachádza u plodu počas 3. trimestra. Štúdie u dospelých s fenotypom vysokej kostnej hmoty sú v súlade s touto hypotézou [33]. Plazmatické koncentrácie FGF23 boli podobné u matky aj plodu a potvrdila sa korelácia medzi FGF23 a obsahom kostných minerálov v tele novorodencov [32].

### Estrogény a prolaktín

Tehotenstvo zahŕňa aj zmeny v iných hormónoch so silným účinkom na metabolizmus kostí, ako sú estrogény a prolaktín (PRL), ktoré sú v oboch prípadoch pro-

dukované v placente. Ich efekt pri modulácii metabolizmu kostí matky stále nie je objasnený. Estrogény sú známe down-regulátory kostnej resorpcie, a preto by mali pôsobiť tak, aby obmedzovali zrýchlený úbytok kostnej hmoty [34]. Neexistuje žiadny náznak, ktorý by naznačoval alternatívnu úlohu estrogénov počas tehotenstva. Význam PRL je komplikovanejší. Údaje z experimentálnych štúdií ukázali, že existujú PRL-receptory v ľudských osteoblastoch a že ich aktivácia vedie k zníženiu proliferatívneho a mineralizačného potenciálu týchto buniek [35]. Okrem toho štúdie na zvieracích modeloch ukázali, že PRL priamo stimuluje osteoblasty a zvyšuje pomer RANKL k OPG [36].

### Zmeny BMD počas gravidity

Prechodné zhoršenie kostného metabolizmu matky počas gravidity vedie k zvýšenej fragilite kostí [37]. Hodnoty BMD u tehotných žien pravdepodobne súvisia s graviditou. V prospektívnej štúdií Martina et al u 59 tehotných žien boli pozorované zmeny BMD pomocou kvantitatívnej ultrasonometrie skeletu [38]. Výsledky preukázali významne zníženú BMD v 2. a 3. trimestri gravidity [38]. Táto štúdia potvrdila, že osteopénia je bežný stav u tehotných žien. Na druhej strane Lebel et al hodnotili T-skóre a Z-skóre u 132 tehotných žien v priebehu prvých 2 dní po pôrode a zistili, že obe skóre boli v rámci normálnych limitov bez ohľadu na vek [39]. Tieto zistenia naznačili, že presný metabolizmus kostí je u tehotných žien sofistikovanejší. Zobierané údaje tiež odhalili, že PAO sa nemusí objaviť v prvom tehotenstve. Môže sa to stať v druhom, treťom alebo dokonca štvrtom tehotenstve. U pacientiek s viacnásobným tehotenstvom sa PAO objavila v jednom z nich, pričom ostatné tehotenstvá boli fyziologické [40]. V štúdií boli analyzované aj miesta výskytu zlomenín. V porovnaní s inými osteoporotickými vertebrálnymi zlomeninami u PAO boli prítomné viacnásobné fraktúry stavcov, pričom dominovala torakolumbálna oblasť [39].

### Etiológia osteoporózy asociovanej s graviditou

Osteoporóza v priebehu gravidity môže skutočne nastať, ak sú prítomné sprievodné stavy, ako napr. osteopénia alebo iné predisponujúce okolnosti [41]. PAO sa v 70 % vyskytla u prvorodičiek [37]. V štúdií Laroche et al u 52 pacientiek bola PAO prítomná v 67 % prípadov v prvom tehotenstve, v 15 % v druhom a v 10 % v treťom tehotenstve [2]. Rizikové faktory pre vznik PAO sú mnohopočetné. PAO sa vyskytuje častejšie u rodičiek s vyšším vekom. Vo viac ako polovici doposiaľ publikovaných prípadov bol vek matiek vyšší ako 30 rokov [1,37]. Nižšie BMI môže prispieť k zvýšenému riziku PAO [37]. Ďalším rizikovým faktorom je strata Ca počas neskorého tehoten-

stva a laktácie po pôrode, ku ktorej dochádza vo všeobecnosti u tehotných žien. V etiológii sa zohľadňuje aj zvýraznená lordóza počas gravidity ako aj prípadná imobilita v súvislosti graviditou (pokoj na lôžku alebo hospitalizácia). Rizikovým faktorom môže byť aj genetická predispozícia (anamnéza osteoporotickej fraktúry u rodinných príslušníkov) a znížená fyzická aktivita v peripubertálnom období [1,6]. Medzi rizikové faktory PAO patria aj ochorenia a medikácie vedúce k rozvoju sekundárnej osteoporózy. V štúdií Hadji et al u 102 pacientiek bol priemerný vek pri výskyte PAO 34,1 roka, priemerný BMI 22,7 kg/m<sup>2</sup> a priemerný počet vertebrálnych fraktúr 3,3/pacienta [6]. Najčastejšie zlomeniny boli pozorované v torakolumbálnej oblasti (najčastejšie T12 a L1). Uvádza sa, že pacientky s PAO mali v peripubertálnom období výrazne nižšiu fyzickú aktivitu v porovnaní s kontrolnou skupinou ako aj vyšší výskyt chorôb súvisiacich s graviditou (predčasné kontrakcie, krvácanie a artérová hypertenzia) [6]. V priemernom 6-ročnom sledovaní 28 % pacientiek s anamnézou PAO opäť otehotnelo a 20 % z nich malo opäť zlomeninu súvisiacu s PAO [1].

### Klinické prejavy osteoporózy asociovanej s graviditou

Hlavným klinickým príznakom PAO je výrazná a pretrvávajúca bolesť chrbta, ktorá sa zvyčajne vyskytuje na konci tehotenstva, prípadne i v období šestonedelia. Vysoká prevalencia bolestí chrbta u žien počas pokročilého tehotenstva vysvetľuje nízku pozornosť na

možnú osteoporózu a z toho vyplývajúcu jej nízku diagnostiku. Pri podozrení na PAO by mali byť realizované zobrazovacie vyšetrenia na objasnenie diagnózy. Hoci v priebehu gravidity je preferenčne postihnutie trabekulárnej kosti, môže byť ovplyvnená aj kortikálna kosť. Bedro je v tomto prípade najčastejšou oblasťou výskytu PAO a z nej súvisiacich fraktúr v tejto oblasti. V **tab** uvádzame prehľad publikovaných prípadov PAO s najčastejšími klinickými prejavmi a rizikovými faktormi.

### Diagnostika

Doposiaľ neexistuje konsenzus ohľadom diagnostického postupu pri PAO. Meranie BMD pomocou DXA nám môže potvrdiť osteopéniu alebo osteoporózu, ktoré môžu byť sprevádzané deformitami stavcov. RTG-vyšetrenie potvrdí vo väčšine prípadov fraktúru stavcov [49]. V diagnostike PAO môžu byť použité obe metódy, nakoľko nízke žiarenie neovplyvňuje bezpečnosť plodu, a to najmä v pokročilom štádiu tehotenstva, v ktorom sa PAO najčastejšie klinicky manifestuje [50]. Avšak nízka prevalencia PAO nepodporuje vo všeobecnosti používanie DXA na skrining PAO, pokiaľ neexistujú jasné rizikové faktory. V dôsledku toho je pri suspekcií na PAO prvoradý dobrý klinický úsudok pri abnormálne zvýšenej bolesti v oblasti chrbtice a kĺbov. Výpočtová tomografia (CT – Computed Tomography) sa neodporúča počas gravidity pre vysokú radiačnú záťaž. Magnetická rezonancia (MR) je alternatívnou vyšetrovacou metódou, ktorá môže byť v gravidite bezpečne použitá. MR môže byť obzvlášť

**Tab | Klinické prejavy a rizikové faktory PAO, prehľad doposiaľ publikovaných prípadov s PAO. Upravené podľa [42–48]**

| charakteristika   | klinické prejavy  | rizikové faktory  |
|---|---|---|
| 24 pacientiek s PAO   | lumbalgia v neskorom období tehotenstva alebo postpartálne (n = 18)<br>bolesť v bedrovej oblasti (n = 5)<br>bolesť v členku (n = 1) | osteopénia<br>predchádzajúce sekundárne ochorenia vedúce k demineralizácii kostí (n = 4)  |
| 35 pacientiek s PAO   | bolesti v neskorom období tehotenstva   | medikamentózna liečba<br>predchádzajúce sekundárne ochorenia vedúce k demineralizácii kostí (n = 6)<br>osteopénia na podklade genetickej príčiny  |
| 11 pacientiek s PAO s prítomnou fraktúrou v priemere 1 mesiac po pôrode | bolestivá netraumatická vertebrálna fraktúra (n = 10)<br>fraktúra bedra (n = 1)<br>fraktúra zápästí (n = 1)                         | osteoporóza diganostikovaná pred graviditou (n = 3)<br>osteoporóza u prvostupňového príbuzného (n = 4)<br>fraktúra v anamnéze (n=7)<br>fajčenie (n = 4)<br>BMI < 20 kg/m <sup>2</sup> (n = 5)<br>deficit vitamínu D |
| 2 pacientky s PAO v oblasti bedra                                       | bolesť v bedrovej oblasti   | osteopénia na podklade genetickej príčiny   |
| 1 pacientka s PAO s viacnásobnou vertebrálnou fraktúrou                 | akútna lumbalgia  | osteoporóza na podklade genetickej príčiny (mutácia LRP5)   |
| 1 pacientka s PAO s viacnásobnou vertebrálnou fraktúrou                 | akútna lumbalgia v období šestonedelia  | ťažká osteoporóza   |

PAO – osteoporóza asociovaná s graviditou

účinná pri diagnostike vertebrálnych fraktúr, ktoré nemusia byť zachytené RTG-vyšetrením [51]. Sprievodný edém kostnej drene pri PAO môže byť zobrazený práve MR-vyšetrením. Edém kostnej drene je často sprevádzaný kĺbovým výpotkom a nachádza sa v epifyze kosti so zasahovaním do subchondrálnej kosti [52].

## Liečba

Po diagnostikovaní PAO vzhľadom k obmedzeným vedomostiam o patofyziológii PAO v kombinácii s absenciou randomizovaných kontrolovaných štúdií ako aj absenciou usmernení pre liečbu PAO máme výrazne obmedzené možnosti liečby. U pacientiek s PAO je indikovaná symptomatická liečba, t. j. analgetická liečba a myorelaxanciou s kľudovým režimom. Žiadna liečba zo súčasne dostupnej špecifickej liečby na osteoporózu nie je schválená pre indikáciu PAO. V doposiaľ publikovaných článkoch boli pacientky s PAO liečené bisfosfonátmi, teriparatidom aj denosumabom [5,8,36,46,53].

**Bisfosfonáty** sa javia byť možnosťou liečby PAO najmä kvôli ich preukázanej účinnosti pri liečbe osteoporózy rôznej etiológie, ako aj pri liečbe iných kostných ochorení. Obavy z liečby bisfosfonátmi pri PAO vyplývajú z dvoch vlastností tohto lieku. Na jednej strane z ich dlhodobého uchovávaní v kostiach, čo vyvoláva obavy, že ich podanie pred graviditou môže spôsobiť expozíciu plodu. Ďalšia obava vyplýva zo zistení na zvieracích modeloch s potvrdením prechodu bisfosfonátov transplacentárne a ako aj nálezom ich depozitov v kostiach plodov [54]. V dôsledku uvedeného vznikli obavy o krátkodobú aj dlhodobú bezpečnosť plodu. Zatiaľ však neboli hlásené žiadne anomálie plodu pri liečbe bisfosfonátmi. V dvoch štúdiách bol skúmaný ich možný teratogénny vplyv u gravidných žien, ktoré užívali bisfosfonáty krátko pred graviditou, resp. v prvých týždňoch gravidity. V prvej z týchto štúdií bolo 24 pacientiek s PAO liečených alendronátom a v druhej štúdií bolo 21 pacientiek liečených rôznymi bisfosfonátmi [55,56]. V oboch štúdiách sa nepotvrdili anomálie u novorodencov [55,56]. Zistenia z týchto štúdií boli potvrdené aj v systematickom vyhľadávaní prípadov u 51 pacientiek liečených rôznymi typmi bisfosfonátov pred graviditou a v prvých týždňoch gravidity. Ani v jednom prípade neboli potvrdené skeletálne abnormality, resp. iné vrodené malformácie u novorodencov [57]. Dlhšia expozícia bisfosfonátmi bez zjavného dopadu na novorodenca bola popisovaná v jednom ojedinelom prípade u pacientky liečenej počas celého obdobia gravidity alendronátom [58]. Napriek tomu, že v uvedených prípadoch neúmyselnej liečby bisfosfonátmi počas gravidity neboli preukázané nežiadúce účinky na plod, sa táto liečba u PAO neodporúča [56].

**Teriparatid** je syntetický rekombinantný aminoterminálny fragment ľudského parathormónu s osteoanabo-

lickým efektom. V literatúre sa objavilo 6 prípadov pacientiek, u ktorých bola PAO v postpartálnom období liečená teriparatidom. Vo všetkých prípadoch bolo odporúčané ukončenie laktácie. Očakávaným efektom liečby teriparatidom u týchto pacientiek bolo výrazné zvýšenie BMD [59]. Dôležitým vedľajším účinkom teriparatidu je riziko kostných nádorov v závislosti od dávky a dĺžky liečby. V štúdiách na zvieratách expozícia teriparatidu na úrovniach presahujúcich 60-násobok ľudskej dávky počas organogenézy spôsobila u plodu zvýšený výskyt skeletálnych odchýlok alebo variácií, ako sú napr. prerušené rebrá, extra stavce alebo rebrá [60]. Doposiaľ neboli realizované žiadne štúdie skúmajúce efekt liečby teriparatidom na vývoj ľudského plodu, ako aj štúdie týkajúce vylučovania teriparatidu do materského mlieka. Teriparatidy však majú polčas rozpadu 1 hodinu a nehromadia sa v kostiach skeletu, čo naznačuje, že plod nebude ovplyvnený, ak sa podávanie pred graviditou preruší [59].

**Denosumab** je ľudská monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá inhibuje aktiváciu osteoklastov a prekurzorov osteoklastov, čo vedie k potlačeniu kostného obratu. V štúdií na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol aplikovaný s.c. denosumab vo vyššej dávke, ako je odporúčaná pre človeka počas orgánogenézy, sa nepreukázala žiadna toxicita pre matku ani poškodenie plodu [61]. U RANKL knock-out myši sa však pozorovala agenéza fetálnych lymfatických uzlín, postnatálne poškodenie chrupu a poruchy rastu kostí [62]. Liečba denosumabom sa neodporúča v priebehu gravidity a u žien vo fertilnom veku neužívajúcich antikoncepciu [63]. V dostupnej literatúre boli podľa našich informácií publikované 3 prípady liečby PAO denosumabom. U 2 pacientiek s PAO bola liečba započatá postpartálne, u jednej bol denosumab podaný 4 dni pred otehotnením – tehotenstvo u pacientky bolo bez komplikácií, pôrod bol realizovaný sekciou v 36. týždni gravidity a dieťa sa narodilo bez abnormalít s fyziologickou rastovou krivkou [64,65]. Priemerný polčas denosumabu je 25,4 dňa a koncentrácie denosumabu klesajú v priebehu 4–5 mesiacov. Nebola pozorovaná žiadna akumulácia denosumabu [63]. Preto viacerí autori odporúčajú zaviesť antikoncepčné obdobie približne 6 mesiacov po poslednej injekcii denosumabu [65,66]. Akékoľvek účinky denosumabu sú pravdepodobne väčšie v priebehu 2. a 3. trimestra gravidity, pretože monoklonálne protilátky sú transportované cez placentu lineárne s vývojom gravidity, pričom najväčšie množstvo je transportované v priebehu 3. trimestra.

**Romosozumab** je monoklonálna protilátka proti sklerostínu. Sklerostín je hlavným inhibítorom Wnt-signálnej dráhy, ktorej aktivácia vedie k tvorbe kosti. Romosozumab má dvojaký účinok: zvyšuje tvorbu kostí a potláča kostnú resorpciu, čo vedie k významnému zvýšeniu BMD [67]. Biologický polčas romosozumabu je 12,8 dňa [67].

Iba v jednej doposiaľ publikovanej štúdií u potkanov boli pozorované pri liečbe romosozumabom malformácie kostry (vrátane syndaktýlie a polydaktýlie), a to v nízkej incidencii [68]. Riziko malformácií vo vývoji prstov u ľudského plodu je nízke, nakoľko k ich vývoju dochádza v prvom trimestri, kedy je prenos imunoglobulínov cez placentu obmedzený [68]. Nedávno bola publikovaná prvá kazuistika pacientky s PAO liečenej romosozumabom. Jednalo sa o 34-ročnú pacientku s PAO, ktorá bola postpartálne 4 mesiace liečená teriparatidom, ktorého podávanie bolo pre intoleranciu ako aj vznik nových vertebrálnych fraktúr ukončené. Následne bola pacientka 1 rok na liečbe romosozumabom, na ktorej došlo k významnému vzostupu kostnej denzity, a to o 23,6 % v lumbálnej chrbtici, o 6,2 % v krčku femuru a 11,2 % v total hip, bez vzniku nových fraktúr [67].

Napriek doposiaľ publikovaným prípadom pacientiek s PAO liečených rôznymi typmi špecifickej antiporotickej liečby (bisfosfonáty, teriparatid, denosumab, romosozumab) sa táto liečba neodporúča v indikácii PAO. Podľa odporúčaní WHO je u gravidných žien potrebné navýšenie príjmu elementárneho vápnika, a to 1 500–2 000 mg denne od 20. týždňa gravidity do konca gravidity [69]. Názory na suplementáciu vitamínu D, ako aj jeho dávku počas gravidity sú v literatúre rôzne. Podľa WHO v prípade deficitu vitamínu D u gravidnej ženy je odporúčaná dávka 200 IU denne s konzumáciou zdravej vyváženej stravy [70].

## Záver

Osteoporóza asociovaná s graviditou je zriedkavým typom osteoporózy s vyšším výskytom najmä u starších prvorodičiek s nižšou telesnou hmotnosťou. Častým klinickým prejavom osteoporózy v gravidite je lumbalgia, ktorá býva prítomná najčastejšie v priebehu 3. trimestra gravidity. Väčšinou sa PAO vyskytuje v prvom tehotenstve, ale môže sa objaviť v rôznych štádiách tehotenstva. Torakolumbálna oblasť je najviac postihnutou oblasťou. V porovnaní s postmenopauzálnymi osteoporotickými fraktúrami sú pri PAO zvyčajne viacnásobné vertebrálne fraktúry. V súčasnosti neexistujú žiadne usmernenia pre diagnostiku a liečbu PAO. Najpoužívanejšími špecifickými liekmi pri PAO sú na základe dostupných informácií bisfosfonáty. Pri ich využití pri tejto diagnóze treba u pacientiek zvážiť riziko/benefit tejto liečby, nakoľko žiadny zo špecifických liekov na liečbu osteoporózy nie je schválený pre túto indikáciu.

## Literatúra

1. Kyvernitakis I, Reuter TC, Hellmeyer L et al. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int* 2018; 29(1): 135–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4239-1>>.

2. Laroche M, Talibart M, Cormier C et al. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 3135–3142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2>>.

3. Tuna F, Akleyek C, Ozdemir H et al. Risk factors, fractures, and management of pregnancy-associated osteoporosis: a retrospective study of 14 Turkish patients. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(3): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1648417>>.

4. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985; 325(8439): 1178–1180. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92861-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92861-2)>.

5. Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int* 2019; 30(5): 939–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-04842-w>>.

6. Hadji P, Boekhof J, Hahn M et al. Pregnancy-associated transient osteoporosis of the hip: results of a case control study. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1): 11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-017-0310-y>>.

7. Paoletta M, Moretti A, Liguori S et al. Transient osteoporosis of the hip and subclinical hypothyroidism: an unusual dangerous duet? Case report and pathogenetic hypothesis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21(1): 543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03574-x>>.

8. Grana E, Invernizzi M, Baricich A et al. A rare cause of Back pain during pregnancy and lactation: management and treatment. *Pain Med* 2016; 17(7): 1382–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnv101>>.

9. Terzi R, Terzi H, Ozer T et al. A rare cause of postpartum low Back pain: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 287832. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/287832>>.

10. Ekim AA, Eroglu P. Postpartum osteoporosis and thoracic vertebral fracture in a patient treated with heparin during pregnancy. *J Clin Anal Med* 2016; 7(Suppl 2): 154–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4328/JCAM.4465>>.

11. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1107–1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3238>>.

12. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int* 2015; 26(9): 2223–2241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3149-3>>.

13. Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ et al. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): R53–R65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0424>>.

14. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(4): 693–701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/67.4.693>>.

15. Moller UK, Streym S, Mosekilde L et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporosis International* 2013; 24(4): 1307–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2062-2>>.

16. Kirby BJ, Ma Y, Martin HM et al. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2013; 28(9): 1987–2000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1925>>.

17. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenco JL et al. Human placental growth hormone – a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl A): S87–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0811>>.

18. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* 1993; 34(4): 439–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199310000-00011>>.

19. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 384–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030282>>.
20. Sigl V, Penninger JM. RANKL/RANK – from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25(2): 205–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.01.002>>.
21. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377(9773): 1276–1287. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5)>.
22. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473(2): 139–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>>.
23. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937): 337–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature01658>>.
24. Naylor KE, Rogers A, Fraser RB et al. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5361–5365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030486>>.
25. Hong JS, Santolaya-Forgas J, Romero R et al. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1011–1015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.051Z>>.
26. Lonergan M, Aponso D, Marvin KW et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3835–3844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021905>>.
27. Briana DD, Boutsikou M, Baka S et al. Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2009; 96(2): 132–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000211666>>.
28. Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G et al. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(1): 166–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2010.484084>>.
29. Findlay DM, Atkins GJ. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. *Osteoporos Int* 2011; 22(10): 2597–2602. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1740-9>>.
30. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 412–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>>.
31. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 341–359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729>>.
32. Godang K, Frøslie KF, Henriksen T et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 371–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0531>>.
33. Frost M, Andersen T, Gossiel F et al. Levels of serotonin, sclerostin, bone turnover markers as well as bone density and microarchitecture in patients with high-bone-mass phenotype due to a mutation in *Lrp5*. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1721–1728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.376>>.
34. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(11): 576–581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>>.
35. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP et al. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem* 2009; 107(4): 677–685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.22161>>.
36. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008; 42(3): 535–546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.008>>.
37. Hong N, Kim JE, Lee SJ et al. Changes in bone mineral density and bone turnover markers during treatment with teriparatide in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(5): 652–658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.13557>>.
38. Della Martina M, Biasioli A, Vascotto L et al. Bone ultrasonometry measurements during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(3): 401–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1133-x>>.
39. Lebel E, Mishukov Y, Babchenko L et al. Bone mineral density in gravida: Effect of pregnancies and breast-feeding in women of differing ages and parity. *J Osteoporos* 2014; 25: 355–356. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2014/897182>>.
40. Babbitt AM. Post-pregnancy osteoporosis (PPO) – a case study. *J Clin Densitom* 1998; 1(3): 269–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1385/jcd.1.3:269>>.
41. Mailhi G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury* 2012; 43(8): 1237–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2012.03.009>>.
42. Steib-Furno S, Luc M, Pham T et al. Pregnancy-related hip diseases: incidence and diagnoses. *Joint Bone Spine* 2007; 74(4): 373–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.12.001>>.
43. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ et al. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 1995; 88(12): 865–878.
44. Dunne F, Walters B, Marshall T et al. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(4): 487–490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02398.x>>.
45. Carbone LD, Palmieri GM, Graves SC et al. Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 2): 664–666. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00226-h](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(95)00226-h)>.
46. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1107–1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3238>>.
47. Osullivan SM, Grey AB, Singh R et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 1008–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0112-3>>.
48. Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(10): 725–728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09513591003649831>>.
49. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J et al. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. *Adv Med Sci* 2007; 52: 94–97.
50. Groen RS, Bae JY, Lim KJ. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(6): 456–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.001>>.
51. Bazzocchi A, Garzillo G, Fuzzi F et al. Localizer sequences of magnetic resonance imaging accurately identify osteoporotic vertebral fractures. *Bone* 2014; 61: 158–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.01.013>>.
52. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE et al. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology* 1999; 212(2): 527–535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>>.
53. Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K. Two cases of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis successfully treated with denosumab. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 244–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.244>>.
54. Patlas N, Golomb G, Yaffe P et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60(2): 68–73. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199908\)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H)>.

55. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006; 22(4): 578–579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.05.009>>.
56. Levy S, Fayed I, Taguchi N et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44(3): 428–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.001>>.
57. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C et al. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(12): 1146–1148. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34026-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34026-9)>.
58. Rutgers-Verhage AR, deVries TW, Torringa MJ. No effects of bisphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(3): 203–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bdra.10016>>.
59. Polat SB, Evranos B, Aydin C et al. Effective treatment of severe pregnancy and lactation-related osteoporosis with teriparatide: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(7): 522–525. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1014787>>.
60. FORSTEO (Teriparatide injection). Product information. Eli Lilly and Co: 2002. Dostupné z WWW: <[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200504279560/anx\\_9560\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200504279560/anx_9560_it.pdf)>.
61. Bussiere JL, Pyrah I, Boyce R et al. Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 27–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.018>>.
62. Akiyama T, Shinzawa M, Akiyama N. RANKL-RANK interaction in immune regulatory systems. *World J Orthop* 2012; 3(9): 142–150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v3.i9.142>>.
63. PROLIA (Denosumab). Product information. AMGEN inc.; 2010. Dostupné z WWW: <[https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Prolia/prolia\\_pi.pdf](https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Prolia/prolia_pi.pdf)>.
64. Isobe F, Nakamura Y, Kamimura M et al. Effects of Denosumab Treatment during Early Pregnancy – A Case Report. *J Nutr Disorders Ther* 2016; 6:2. Dostupné z DOI: <<http://dxdoi.org/10.4172/2161-0509.1000189>>.
65. Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K. Two cases of pregnancy – and lactation- associated osteoporosis successfully treated with denosumab. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 244–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.244>>.
66. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R et al. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(6): 863–866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028>>.
67. Kaneuchi Y, Iwabuchi M, Hakozaiki M et al. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis Successfully Treated with Romosozumab: A Case Report. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(1): 19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/medicina59010019>>.
68. EVENITY (romosozumab). Product information. Dostupné z WWW: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eventy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eventy-epar-product-information_en.pdf)>.
69. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. World Health Organization: Geneva 2013. ISBN 978–92–4–150537 6.
70. Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women. World Health Organization: Geneva 2012. ISBN 978–92–4–150493.